

○ 臨床検査アップデート 13 ○ Up date

# 25水酸化ビタミンD測定の意味

Assessment of serum 25(OH)D level is important

おかざき りょう  
 岡崎 亮  
 Ryo OKAZAKI

## はじめに

2016年8月、血中25水酸化ビタミンD [25(OH)D]濃度の測定が、健康保険に収載された。ようやく、わが国でも世界標準のビタミンD、骨、ミネラル代謝異常の評価および診療が可能となった。

本稿では、血中25(OH)D測定の臨床的意義を概説するとともに、2016年10月に公にされた血中25(OH)D濃度を用いた「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」(策定 厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班、日本骨代謝学会、日本内分泌学会)についても紹介する。

## I. ビタミンDの代謝と25(OH)D<sup>1-5)</sup>

ビタミンの名が冠せられているが、ビタミンDはホルモンと呼ばれるべき生理活性物質である。ヒトを含めて動物は、ビタミンDを皮膚で生合成し、さらに、その代謝と作用が生体内で緻密に調節されているからである。

図1にビタミンDの代謝・作用経路の概略を示した。ビタミンDの供給源は、皮膚での生合成と食物・サプリメントなどからの摂取である。皮膚での生合成には紫外線エネルギーが必要である。一方、ビタミンDに富む食品は、ビタミンD強化食品を

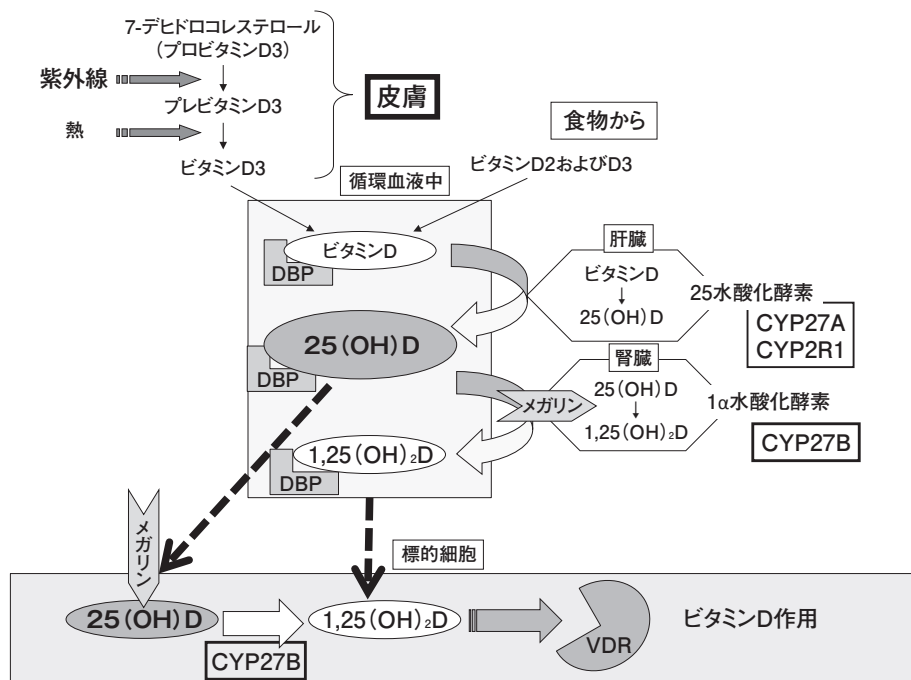


図1 ビタミンDの産生・代謝・作用経路 (著者作成)

帝京大学ちば総合医療センター第三内科  
 ☎299-0111 千葉県市原市姉崎3426-3

Third Department of Medicine  
 Teikyo University Chiba Medical Center  
 (3426-3 Anesaki, Ichihara Chiba)

除くと、ごくわずかである。したがって、直射日光を忌避しがちな現代人は、サプリメントなどを摂取しない限り、容易にビタミンDの供給が不足する。ビタミンDには、動物由来のビタミンD<sub>3</sub>と植物由来のビタミンD<sub>2</sub>がある。ヒトは皮膚でD<sub>3</sub>を産生し、D<sub>2</sub>およびD<sub>3</sub>を摂取する。両者は同一の代謝を受け、作用にも質的な差はないため、ここではまとめてDとして扱う。

皮膚で生合成もしくは摂取されたビタミンDは、ほとんど総てが肝臓で25(OH)Dに変換される。25(OH)DはビタミンD結合蛋白(DBP)と結合し、比較的安定に血中を循環する。25(OH)Dの血中半減期は約3週間と長いことから、血中25(OH)D濃度が生体のビタミンD充足度を反映すると考えられている。すなわち、ビタミンD不足・欠乏では血中25(OH)D濃度が低下する。

循環血中の25(OH)Dは、メガリンを介して種々の細胞内に取り込まれる。腎臓の近位尿細管では、1 $\alpha$ 水酸化酵素の作用により1,25(OH)<sub>2</sub>Dが合成され、この1,25(OH)<sub>2</sub>Dは血中へと分泌される。一方、副甲状腺・骨などのビタミンD標的臓器では、取り込まれた25(OH)Dが1,25(OH)<sub>2</sub>Dへと細胞内で変換される。

ビタミンD作用は、核内受容体スーパーファミリーに属するビタミンD受容体(VDR)を介して発現される。種々のビタミンD代謝物の中で、VDRに対する親和性が最も高いのが1,25(OH)<sub>2</sub>Dであることから、1,25(OH)<sub>2</sub>Dおよび1位が水酸化された合成ビタミンDである1 $\alpha$ (OH)Dはしばしば活性型ビタミンDと呼ばれる。一方、1位が水酸化されていないビタミンDは、活性型と区別する目的で、本邦ではしばしば天然型ビタミンDと呼ばれる。

従来は、サルコイドーシスなど特殊な病態を除けば、腎臓外では1,25(OH)<sub>2</sub>Dが産生されないと考えられていた。しかし、現在では、前述したとおり副甲状腺、骨芽細胞をはじめとして全身の種々の臓器で1,25(OH)<sub>2</sub>Dが産生されることが明らかとなっている。そして、これらの細胞でのビタミンD作用は、腎臓で産生された血中1,25(OH)<sub>2</sub>Dのホルモン作用と血中25(OH)Dから細胞内で変換された1,25(OH)<sub>2</sub>Dのオートクリン作用の総和によりもたらされていると考えられる。すなわち、血中1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度は、細胞内でのビタミンD作用も、体

内ビタミンD貯蔵量も反映せず、おそらく腎の1 $\alpha$ 水酸化酵素活性を反映しているに過ぎないと考えられる。

## II. ビタミンDの作用と 血中25(OH)D濃度<sup>1~5)</sup>

ビタミンDの主な作用は骨・ミネラル代謝の維持である。小腸からのCaとPの吸収促進が、最も良く知られた古典的作用である。したがって、ビタミンD作用の過剰は、高Ca・高P血症をきたし、ビタミンD作用不全は低Ca・低P血症の原因となる。低P血症の持続は骨石灰化を障害し、くる病・骨軟化症をもたらす。ビタミンDは副甲状腺において、PTHの分泌を抑制する。したがって、副甲状腺におけるビタミンD作用不全は、PTH分泌を亢進させる。PTHの持続的分泌過多(続発性原発性副甲状腺機能亢進症)は、相対的骨吸収の亢進をもたらす、骨密度低下、骨粗鬆症の原因となる。

また、ビタミンDが筋肉の機能にも重要な役割を演じていることが明らかにされている。ビタミンD作用不全による、くる病・骨軟化症では、骨石灰化障害と同時に筋力低下が認められることが知られている。また、ビタミンD欠乏・不足においては転倒のリスクが上昇する。

図2に示すように、これらの機序が相まってビタミンD作用低下は骨折のリスクとなる。

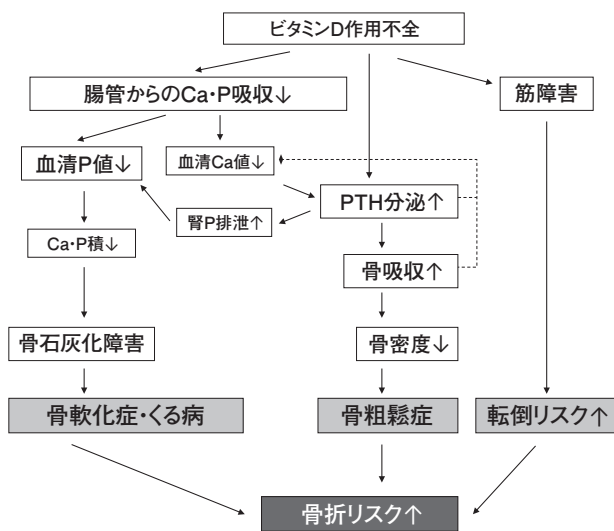


図2 ビタミンD作用不全の病態 (著者作成)

これらの、骨・ミネラルの異常は、血中 25(OH)D が低値のビタミン D 不足・欠乏だけでなく、たとえば慢性腎臓病におけるように血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度低下が主体のビタミン D 作用不全においても認められる。

### Ⅲ. 血中 25(OH)D、1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の基準値と測定の臨床的意義、 ビタミン D 不足・欠乏の判定基準<sup>1-7)</sup>

表 1 に血中 25(OH)D および 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の基準値を示した。

これまで述べてきたように、血中 25(OH)D 濃度は生体のビタミン D 貯蔵量を反映する。表 2 に、本邦における血清 25(OH)D 濃度を用いたビタミン D 不足・欠乏の判定基準を示した。ビタミン D 不足・欠乏の頻度は極めて高く、他のビタミン D・骨・ミネラル代謝異常の有無にかかわらず、ビタミン D 非充足状態は存在しうることに注意を要する。

一方、血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度は、サルコイドーシスなどの特殊な場合を除き、腎近位尿細管の 1α 水酸化酵素活性を反映すると考えられる。近位尿細管の 1α 水酸化酵素の刺激因子としては、PTH、低 P 血症、IGF-1 などが、抑制因子としては高 P 血症、FGF-23 などがあげられる。

例えば、PTH 分泌の亢進は、自律的な場合（原発

性副甲状腺機能亢進症）でも、別の原因がある場合（続発性副甲状腺機能亢進症）であっても 1α 水酸化酵素活性を刺激し、25(OH)D から 1,25(OH)<sub>2</sub>D への変換が亢進する。したがって、血清 25(OH)D 値低値のビタミン D 欠乏症では、PTH 分泌亢進により 1α 水酸化酵素活性が亢進し、しばしば血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 値が高値となる。しかし 1α 水酸化酵素の基質である 25(OH)D が枯渇したような極めて重症なビタミン D 欠乏症では、血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 値も低値となりうる。同様に、原発性副甲状腺機能亢進症では、PTH の持続分泌亢進により 25(OH)D から 1,25(OH)<sub>2</sub>D への変換が亢進する結果、ビタミン D 不足・欠乏が高率に合併することが知られている。一方、慢性腎臓病 (CKD) では、P 負荷、FGF-23 分泌亢進、進行すればさらに腎萎縮などにより 1α 水酸化酵素活性が抑制され、血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D は低値となるが、実は、高率にビタミン D 不足・欠乏が合併し、血清 25(OH)D 濃度もしばしば低値となることが知られている。

表 3 に、代表的な骨・ミネラル代謝異常症の血清 25(OH)D および 1,25(OH)<sub>2</sub>D 値を、Ca、P、PTH とともに記した。繰り返し記しているように、ビタミン D 欠乏・不足は、あらゆる病態に高率に合併することには注意を要する。

### おわりに

血清 25(OH)D 濃度測定で分かることは、ほぼ生体のビタミン D 貯蔵量に限られると言ってよい。しかし、ビタミン D 欠乏・不足はきわめて頻度が高い。わが国では、つい昨年まで血清 25(OH)D 濃

表 1 血清 25(OH)D、1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の基準値

25(OH)D*	30-100	ng/ml
1,25(OH) <sub>2</sub> D	20-60	pg/ml

\*詳しくは表 2 を参照

表 2 ビタミン D 不足・欠乏の判定指針

厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班  
一般社団法人 日本骨代謝学会  
一般社団法人 日本内分泌学会

#### 判定基準

- 1) 血清 25(OH)D 濃度が 30ng/ml 以上をビタミン D 充足状態と判定する
- 2) 血清 25(OH)D 濃度が 30ng/ml 未満をビタミン D 非充足状態と判定する
  - a. 血清 25(OH)D 濃度が 20ng/ml 以上 30ng/ml 未満をビタミン D 不足と判定する
  - b. 血清 25(OH)D 濃度が 20ng/ml 未満をビタミン D 欠乏と判定する

#### 注

1. 血清 25(OH)D 濃度は、測定法によって差異がある。将来的には標準化が求められる。
2. 小児、周産期に関しては、異なる基準が必要になる可能性がある。また、小児の栄養性くる病に関しては国際コンセンサス指針がある<sup>8)</sup>。
3. 本指針は、骨・ミネラル代謝関連事象の観点から作成されたものである。
4. ビタミン D 非充足と悪性腫瘍、代謝疾患、心血管疾患、さらに免疫機能などとの関連が数多く報告されている。しかし本邦での検討は少なく、また海外のガイドラインでも非骨・ミネラル代謝関連事象は考慮されていない。従って本指針でも、これら非骨・ミネラル代謝関連事象については考慮していない。

表3 ビタミンD代謝物測定が有用な主な病態・疾患の血中各種指標濃度の変化

	25(OH)D*	1,25(OH) <sub>2</sub> D	Ca	P	PTH
ビタミンD欠乏症・不足					
ビタミンD欠乏症	↓↓	↑~↓	↓	↓	↑
ビタミンD不足	↓	↑~→	→	→	→~↑
くる病・骨軟化症					
低P血症性くる病(XLH)	→	→~↓	→	↓	→
高Ca血症を伴う低P血症性くる病	→	↑	→	↓	→
腫瘍原性骨軟化症	→	↓↓	→	↓	→
常染色体優性低P血症性くる病	→	↓↓	→	↓	→
ビタミンD依存症I型	↑	↓↓	↓	↓	↑
ビタミンD依存症II型	↑	↑↑	↓	↓	↑
高Ca血症					
ビタミンD中毒症	↑	→	↑	↑	↓
原発性副甲状腺機能亢進症	→~↓	↑	↑	↓	↑
悪性腫瘍による高Ca血症					
PTHrPによるもの	→	↓	↑	↓	↓
上記以外	→	↑	↑	→~↑	↓
慢性肉芽腫症(サルコイドーシスなど)	→	↑	↑	↑	↓
低Ca血症					
慢性腎不全	→	↓	→~↓	↑	↑
特発性・術後性副甲状腺機能低下症	→	↓	↓	↑	↓
偽性副甲状腺機能低下症	→	↓	↓	↑	↑

\*あらゆる病態にビタミンD不足・欠乏は合併しうる。その場合、血中25(OH)D値は低値となる(本文参照)

度測定が保険収載されていなかったため、単純なビタミンD欠乏症が、低Ca血症、PTH高値から偽性副甲状腺機能低下症と誤診される例や、加えて血清1,25(OH)<sub>2</sub>D高値から特殊な病態を疑われ学会などで症例報告されることがしばしばあった。

血清25(OH)D値測定の保険収載と「ビタミン不足・欠乏の判定指針」の公表により、ようやく日本でも諸外国並みのビタミンD代謝異常症の診療ができるようになったのは喜ばしいことである。

## 文 献

- 1) Seeman, E. 2013. Mineral Homeostasis. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*: John Wiley & Sons, Inc. 171-172.
- 2) Bikle, D., S. Adams, J., and Christakos, S. 2013. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*: John Wiley & Sons, Inc. 235-248.
- 3) Institute of Medicine(US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. 2011. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press.
- 4) Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 1911-1930.
- 5) 岡崎亮. 副甲状腺ホルモン(PTH)/ビタミンD 生理機能と臨床的意義. *Hospitalist* 2016; **4**: 137-145.
- 6) 岡崎亮、大藪恵一、福本誠二、他. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班、一般社団法人 日本骨代謝学会、一般社団法人 日本内分泌学会 ビタミンD不足・欠乏の判定指針. [https://plaza.umin.ac.jp/~endosoc/cgi-bin/login\\_01.cgi](https://plaza.umin.ac.jp/~endosoc/cgi-bin/login_01.cgi)
- 7) Okazaki, R., Ozono, K., Fukumoto, S., et al. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. *J Bone Miner Metab*, in press. DOI: 10.1007/s00774-016-0805-4.